

ダイアジノンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
 についての意見・情報の募集結果について（案）

1. 実施期間 平成26年4月23日～平成26年5月22日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 6通（1件を6分割したもの）
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会の回答

意見・情報の概要*	専門調査会の回答
<p>【意見1】 ダイアジノンのADIを0.001mg/kg体重/日とすることに反対である。再考して、より低い値を設定すべきである。</p> <p>[理由1]貴委員会が無毒性量を0.1 mg/kg体重/日とした根拠の試験は、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、最低投与群の投与量は0.15mg/kg体重/日であるのに対し、表（別紙）のように、最低投与群0.0032～0.02mg/kg体重/日での試験では、貴委員会はラットの無毒性量を0.02mg/kg体重/日、イヌの無毒性量を0.015mg/kg体重/日としている。</p>	<p>【回答1】</p> <p>・理由1について 各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.015 mg/kg体重/日であり、最小毒性量は4.7 mg/kg体重/日でした。また、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験②の無毒性量は0.020 mg/kg体重/日であり、最小毒性量は5.9 mg/kg体重/日でした。一方イヌを用いた90日間亜急性毒性試験①における無毒性量は0.3 mg/kg体重/日、最小毒性量は3 mg/kg体重/日であり、慢性毒性試験及び亜急性毒性試験②の設定用量の中間用量でした。有機リン剤の赤血球ChE活性に対する阻害作用は90日間及びそれ以上の投与において変化するとは考えにくいことから、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、ダイアジノンのイヌにおける無毒性量は0.3 mg/kg体重/日であると判断</p>

[理由2]表(別紙)でわかるようにアメリカでの評価は、より低い投与量のデータから、無毒性量を0.02mg/kg体重/日としており、貴委員会評価の5分の1であり、安全係数を100とした場合、ADIは0.0002mg/kg体重/日である。また、EUでのADIも0.0002mg/kg体重/日となっている。

しました。

また、ラットにおいても同様に、28日間亜急性神経毒性試験における無毒性量は0.02 mg/kg 体重/日、最小毒性量は2.4 mg/kg 体重/日、90日間亜急性神経毒性試験の無毒性量は0.018 mg/kg 体重/日、最小毒性量は1.8 mg/kg 体重/日、98週間慢性毒性試験における無毒性量は0.06 mg/kg 体重/日、最小毒性量は5 mg/kg 体重/日でしたが、2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は0.1 mg/kg 体重/日、最小毒性量が1.5 mg/kg 体重/日であったことから、無毒性量と最小毒性量を比較検討した結果、ラットにおける無毒性量は0.1 mg/kg 体重/日であると判断しました。

したがって、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量0.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.001 mg/kg 体重/日をADIと設定しました。

なお、この考え方については、評価書の食品健康影響評価にも記載しております。

・理由2について

表(別紙)でご指摘いただいた試験のうち、ラットを用いた98週間慢性毒性試験、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験②及び1年間慢性毒性試験については、米国とChE活性阻害に関する判断基準が異なるため無毒性量が異なっております。血液のChEについては、赤血球ChE及び血漿ChEがありますが、赤血球ChEは、ほとんどが生理学的意義の高いと考えられているアセチルコリンエステラーゼ(AChE)である

[理由3]有機リン系のダイアジノンには、神経毒性を有しており、脳・神経系への影響が懸念されている。

貴委員会がまとめた資料「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」*1が、2011年4月に公表された。この調査は『『有機リン系など神経系に作用する農薬については、動物では観察できない影響がヒトに現れるのではないかとの観点から疫学調査が行われている。本調査は農薬と注意欠陥・多動性障害を含めた発達障害に着目し、有機リン系を中心にカーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレスロイド系といった神経系に作用する農薬について、最新の疫学調査について情報収集し整理するとともに、これまで動物実験系では観察できないような神経系への影響を確認することを目的とした適切な動物実験系の有無、さらに神経系に作用する農薬についての諸外国におけるリスク評価及びリスク管理のあり方についても収集し整理する。』とされており、中には、体内に取り込まれた有機リン剤やその代謝物などと発達障害との関連を示す、疫学調査結果が紹介されている。

一方、血漿 ChE については、AChE の他に、ブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) が存在します。BuChE の生理学的意義は不明であり、動物実験では明らかに BuChE 活性が阻害される用量においても、毒性影響が観察されていません。そのため、農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会においては、従来より、赤血球 ChE 活性阻害の方が、毒性影響の指標としてより適切であると判断しています。

以上の判断基準で検討した結果、理由1の回答のとおり、ADI を 0.001 mg/kg 体重/日とすることは妥当であると考えます。

・理由3について

御指摘の*1の調査については、あくまでも、有機リン系農薬の暴露により、尿中代謝物として御指摘のような物質が認められたということであり、必ずしも発達障害との関係を示唆するものではありません。

また、食品安全委員会では、リスク管理機関である農林水産省が農薬登録申請に当たり求めている試験成績を用いて、食品健康影響評価を行っていますが、現段階では農林水産省が求める試験成績の中に、発達神経毒性試験は含まれておりません。

なお、胎児又は児動物への影響については、発生毒性試験、繁殖試験等が実施されており、適切に評価されていると考えます。

*2の御意見については、環境省に伝えます。

一方、環境省の「平成 24 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査」*2によると、ダイアジノンの代謝物 M10 (diethyl phosphrothioic acid=DETP) や M11 (diethyl phosphoric acid=DEP) が、人の尿中に検出されており、人体汚染が明らかになっている。

ヒトの発達障害が疑われる有機リン剤ダイアジノンについて、発達神経毒性試験が実施されていない。

参照資料

*1 :

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=cho20110050001&fileId=001.pdf>

*2 :

http://www.env.go.jp/chemi/report/h25-03/00_full.pdf p 38-41

[理由 4] ダイアジノンは、農薬や動物医薬品として使用され、食品中にオクソン体 (M1) として残る場合がある。また、飲料水の塩素処理でもオクソン体が生成するが、その毒性が明確になっていない。

[理由 5] ダイアジノンの農薬出荷量は年間 350 トン前後であり、有機リン系農薬 25 成分を合わせると年間約 2400 トン、カーバメート系 10 成分が年間約 400 トン出荷されている。

有機リン剤への感受性の高い人への影

・理由 4 について

食品健康影響評価において考慮すべき代謝物等である暴露評価対象物質の選定に当たっては、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」(平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定) に従って検討しており、M1 は植物体内運命試験及び家畜体内運命試験において、10%TRR を超えて検出されていないことから、暴露評価対象物質はダイアジノン (親化合物のみ) と設定しました。

・理由 5 について

農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会では、食品中の残留農薬、動物用医薬品等について健康影響評価を行っており、ADI に基づく管理が適切に行われれば経口摂取による安全性は

響解明、化学物質過敏症患者の発症防止を視野におき、食品や水だけでなく、空気中からの吸入摂取について、詳細な健康影響評価が必要であり、同じ作用機構で、アセチルコリンエステラーゼの活性を阻害する有機リン剤やカーバメート剤について総合的に毒性評価がなされていない。

以上

担保されると考えます。いただいた御意見はリスク管理に関係すると考えられることから、厚生労働省、農林水産省及び環境省へ情報提供させていただきます。

なお、複合影響については、現段階では国際的にも評価手法として確立したものはなく、基礎的な検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えております。

また、複数の農薬が同時に摂取された場合の人への健康影響について、**FAO/WHO** では、

① 100倍の安全係数には、複数の化合物の暴露を受けた場合に起こりうる相乗作用も考慮されている。

② 相互作用については、農薬だけでなく人が暴露する可能性のある全ての化合物についての問題であり、その組み合わせは膨大となることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げる必要はない。

とされています。

また、**ADI** の設定にあたっては、あらゆる人の個人差を考慮して安全係数が設定されております。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

(別紙)

表 ダイアジノンの無毒性量比較

動物種	試験	投与範囲 mg/kg 体重/日	無毒性量比較 (mg/kg 体重/日)	
			アメリカ	食品安全委員会
ラット	90 日間亜急性神経毒性試験 (2)	0.018-180	0.018	0.018
	28 日間亜急性神経毒性試験 (2)	0.02-213	0.02	0.02
	98 週間慢性毒性試験	0.004-12	0.005	雄 0.06, 雌 0.07
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0.1-22.5		雌 0.10
イヌ	90 日亜急性毒性試験	0.0034-10.9	0.0037	雄 0.020, 雌 0.021
	1 年間慢性毒性試験	0.0032-7.7	0.0037	雄 0.015, 雌 0.020
無毒性量			0.02	0.1